

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
7. Jg., S. 89-95, Januar 1968

Qualitätskontrolle im automatisierten klinisch-chemischen Laboratorium¹⁾

Quality control in the automated clinical chemical laboratory

Von H. BÜRTNER

Aus der I. Med. Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. A. Bernsmeier)

(Eingegangen am 4. November 1968)

Für das klinisch-chemische Laboratorium bedarf die Notwendigkeit einer fortlaufenden Analysenkontrolle heute keiner Begründung mehr: Ein Laboratorium ohne irgend eine Form der Kontrolle arbeitet unsachgemäß. Bei manuell durchgeführten Analysen hat sich als Kontrolltechnik die statistische Qualitätskontrolle durchgesetzt. Ihre praktische Brauchbarkeit läßt sich durch die erreichte Qualitätsverbesserung zahlenmäßig eindrucksvoll belegen.

Auffälligerweise hat man dem Problem der Qualitätskontrolle im automatisierten klinisch-chemischen Laboratorium bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit geschenkt, wohl in der Annahme, daß die im manuell arbeitenden Laboratorium bewährten Methoden auch auf das automatisierte Laboratorium übertragen werden können. Dabei wird jedoch übersehen, daß nur eine genaue Kenntnis der Fehlerstruktur die Grundlage für ein funktionierendes Kontrollsystem bieten kann. Derartige Kenntnisse fehlen gegenwärtig für die meisten Analysenautomaten, besonders unter den Arbeitsbedingungen des Routinelaboratoriums. Lediglich der Autoanalyzer (Technicon), der schon seit 1957 benutzt wird, ist etwas besser bekannt. Die folgenden Ausführungen stützen sich darum vorwiegend auf Untersuchungen an diesem Gerät.

Fehler bei Analysenautomaten

Die für die nachfolgenden Ausführungen benötigten Begriffe und Definitionen der Fehlertheorie sind in Abb.

bildung 1 zusammengestellt: Wir unterscheiden zufällige und systematische Fehler sowie grobe Fehler.

Grobe Fehler bieten insofern besondere Probleme, als sie sich den meisten Kontrollverfahren entziehen. Vor ihnen sind wir auch im automatisierten Laboratorium nicht geschützt: etwa bei Reagenzienverwechslungen, Bedienungsfehlern usw. Ein gravierendes Problem sind Probenverwechslungen, die allen Systemen ohne eindeutige Probenidentifizierung drohen. Hier bleibt als sicherer Ausweg nur eine für den Automaten lesbare Codierung der Probengefäße.

Für zufällige Fehler ist charakteristisch, daß sie um so häufiger auftreten, je kleiner sie sind, mit anderen Worten: Sie zeigen typische Häufigkeitsverteilungen, deren Parameter als Meßgrößen für die zufälligen Fehler benutzt werden können. Verschiedene Autoren haben darauf hingewiesen, daß die verbreitete Annahme einer Normalverteilung für Fehler quantitativer Analysen nicht in jedem Falle zutrifft (1, 2). Die bei manuell durchgeführten klinisch-chemischen Analysen beobachteten Fehlerverteilungen konnten jedoch durch die Normalverteilung hinreichend beschrieben werden (Beispiele siehe 3, 4, vgl. Abb. 2).

Diese Feststellung ist von besonderer Bedeutung, da verschiedene statistische Tests, wie sie beispielsweise in der Qualitätskontrolle benutzt werden, nur bei Vorliegen einer Normalverteilung zulässig sind.

Als Beispiel für einen Analysenautomaten wurde der Autoanalyzer eingehender untersucht. Für die meisten

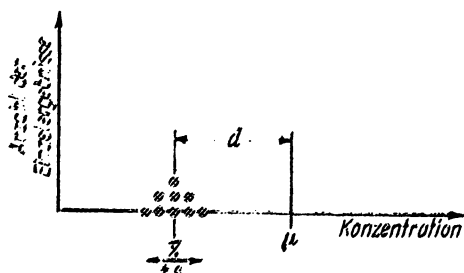


Abb. 1

Zufallsbedingte und systematische Fehler bei einer quantitativen Analyse. μ wahrer Gehalt der Probe, \bar{x} Mittelwert des gefundenen Gehaltes der Probe (aus Z. anal. Chem. 2/2, 109 (1965))

Fehlerart	Meßgröße	Bezeichnung	Maß für
zufallsbedingt	s	Streuung der Einzelwerte	Präzision
systematisch	d	relativer Fehler	Richtigkeit
	μ		

¹⁾ Vortrag anlässlich der ILMAC, 11. September 1968, Basel.

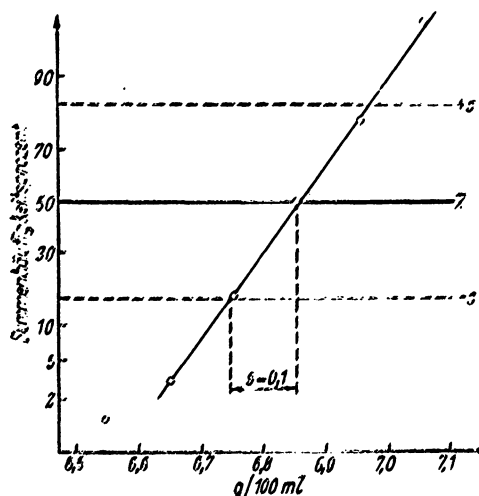


Abb. 2

Verteilung von 241 Proteinanalysen (Qualitrol) im Wahrscheinlichkeitsnetz. Aus dieser Z. 5, 41 (1967)

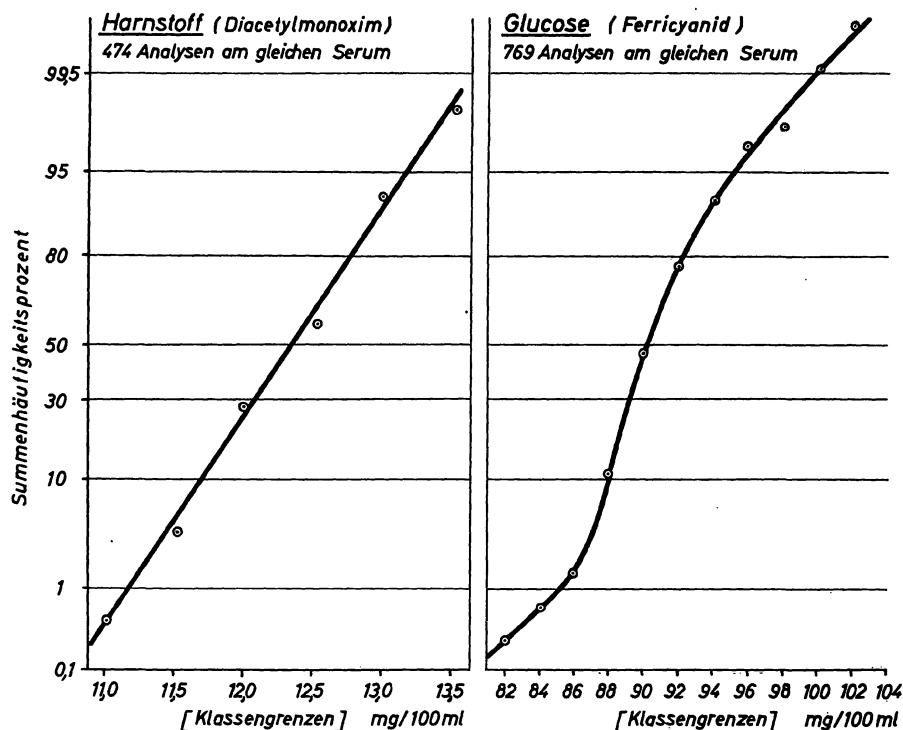


Abb. 3

Häufigkeitsverteilung von Analyseergebnissen im Wahrscheinlichkeitsnetz (Autoanalyzer). Links: 474 Harnstoffanalysen am gleichen Serum (Diacetylmonoxim-Methode). Rechts: 769 Glucoseanalysen am gleichen Serum (Ferricyanid-Mikromethode)

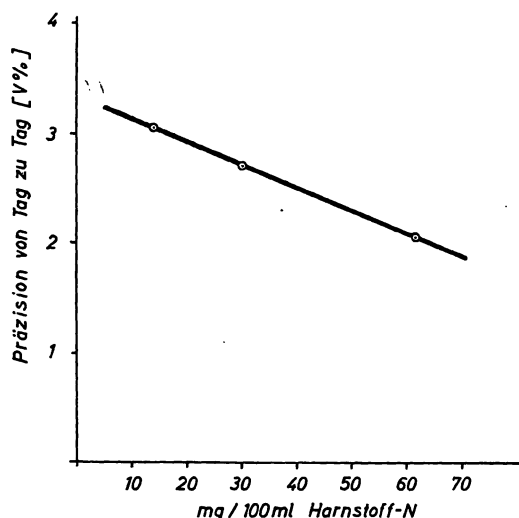


Abb. 4

Konzentrationsabhängigkeit der Präzision. Harnstoff-Bestimmung (Diacetylmonoxim) mit dem Autoanalyzer

Methoden ergab sich an einem größeren Zahlenmaterial eine Normalverteilung (Abb. 3). Eine Besonderheit zeigte die Glucosebestimmung (Ferricyanidmikromethode), für welche ein Mischkollektiv gefunden wurde, ohne daß die einzelnen Kollektive — die eine stark differierende Streuung aufweisen — besonderen Funktionsweisen des Gerätes zugeordnet werden konnten. Eine genauere Analyse der zufälligen Fehler beim Autoanalyzer ergab, daß bei verschiedenen Methoden eine

Konzentrationsabhängigkeit der Präzision nachweisbar ist (Abb. 4): Niedrige Konzentrationsbereiche mit Peakhöhen, deren Transmissionswerte nur etwa 10% über der Basislinie liegen, weisen eine deutlich verminderte Präzision auf. Für eine gegebene Konzentration findet sich die höchste Präzision, d. h. kleinste Streuung bei unmittelbar aufeinanderfolgenden Doppelwerten. Über längere Zeiträume macht sich der Einfluß einer fast immer vorhandenen Nulllinien-Inkonstanz bemerkbar. Diese Inkonstanz ist nur in einigen Fällen, etwa bei der flammenphotometrischen Analyse von Kalium und Natrium, eine systematische Zu- oder Abnahme im Sinne einer Drift. Tabelle 1 zeigt, daß die Inkonstanz der Nulllinie bei verschiedenen Methoden zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Präzision führt. Von einem Gerätelauf zum anderen oder auch von einem Tag zum anderen verändert sich dann die Präzision nur noch geringfügig. Die gefundenen Präzisionen, die sich teilweise auf die Untersuchung von etwa 1000 Geräteläufen stützen, liegen mit 1,5 bis 3,5% Variationskoeffizient in etwa den gleichen Bereichen, die wir auch bei manuellen Methoden gefunden haben. In einigen Fällen — etwa beim proteingebundenen Jod — liegen sie deutlich besser.

Bei automatischen Methoden ebenso wie bei manuellen bieten *systematische Fehler* besondere Probleme, da sie schwerer aufzudecken sind und oft nur unter erheblichem Aufwand vermieden werden können. Für den hier eingehender behandelten Autoanalyzer sind be-

Tab. 1
AUTOANALYZER: Verminderung der Präzision durch Inkonstanz der Basis-Linie

Methode	untersuchte Serien	Präzision aufeinanderfolgender Doppelanalysen V(%)	Präzision aus maximaler Abweichung in der Serie V(%)	Unterschied signifikant (F-Test)
Glucose	67	1,35	1,78	$P \approx 0,01$
Harnstoff	47	1,89	3,61	$P < 0,01$
Phosphat	33	2,43	3,16	—
Calcium (fluorom.)	30	0,65	2,35	$P < 0,01$

Tab. 2
Präzision und Richtigkeit verschiedener AUTOANALYZER-Methoden

Methode	Anforderung des CAP 1/16 NR [V %]	Präzision eigene Werte		Richtigkeit eigene Werte		
		[V %]	Prüfzeit [Monate]	Abweichung v. Sollwert [%]	Prüfzeit [Monate]	
Glucose	Ferricyanid-Mikro	2,5	2,46	28	+ 0,11	28
Harnstoff	Diacetylmonoxim	3,8	2,84	29	+ 1,24	28
Calcium	Calcein fluorometr.	1,9	1,38	14	+ 1,69	14
Phosphat		3,7	3,27	16	- 3,22	16
Bilirubin	Jendrassik/Gambino		4,22	6	- 0,16	6

sonders die als Interaction bezeichneten systematischen Fehler charakteristisch. Diese entstehen dadurch, daß eine Probe mit hoher Konzentration zu einer scheinbaren Konzentrationserhöhung bei der nachfolgenden Probe führen kann, wenn diese eine niedrigere Konzentration aufweist. Ursache sind geringfügige Rückstände im Schlauchsystem. Je nach der Art der Methode bzw. des Manifolds sind diese Fehler von ganz unterschiedlichem Ausmaß. THIERS und OGLESBY (5) haben Zahlenangaben gemacht, denen man entnehmen kann, daß der Effekt bei der Glucosebestimmung zu vernachlässigen ist, bei der Bestimmung von Kalium oder CO_2 aber erhebliche Ausmaße annehmen kann.

Ein anderer für Analysenautomaten typischer systematischer Fehler ist die schon erwähnte Drift. Nach eigenen Untersuchungen spielt eine Drift als systematischer Fehler nur bei wenigen Methoden eine Rolle. THIERS und OGLESBY (5) geben für die Natrium-Analyse Abweichungen bis zu 7%/Std., für Chlorid bis zu 5%/Std. an.

Der Einfluß der verschiedenen systematischen Fehler — die zu einem nicht geringen Anteil Eichfehler sind — auf das Analysenresultat kann durch Messung der prozentualen Abweichung vom Sollwert an Kontrollproben bestimmt werden.

Tabelle 2 gibt Mittelwerte an, die für verschiedene Methoden an einem großen Zahlenmaterial gewonnen wur-

Tab. 3
Meßgrößen für zufällige und systematische Fehler

Kontrollverfahren	Meßgröße	Erfaßt
statistische Qualitätskontrolle	Präzision von Tag zu Tag	zufällige Fehler
Vergleich verschiedener Laboratorien	Richtigkeit Streuung unter Vergleichsbedingungen	systematische Fehler zufällige und systematische Fehler

den. Aufschlußreich ist ein Vergleich von Präzisionswerten (als Variationskoeffizient) mit den Daten für die Richtigkeit: Beide Werte gehen für verschiedene Methoden nicht parallel. Dies bedeutet: Nicht in jedem Falle weist eine Methode mit hoher Präzision auch eine ausreichende Richtigkeit auf. An zwei Beispielen soll der langfristige Verlauf von Präzision und Richtigkeit eingehender dargestellt werden: Abbildung 5 zeigt Werte für Glucose, Abbildung 6 für Harnstoff.

Der gesamte Einfluß zufälliger und systematischer Fehler kann an den Ergebnissen sog. Ring- oder Rundversuche abgelesen werden, bei welchen mehrere Laboratorien die gleiche Probe untersuchen. Die aus derartigen Werten zu ermittelnde „Streuung unter Vergleichsbedingungen“ (Tab. 3) ist für die meisten Methoden beträchtlich. Abbildung 7 gibt einige Beispiele für Autoanalyzermethoden, die dem Report über den 1965 Comprehensive Survey des College of American Pathologists (CAP) ent-

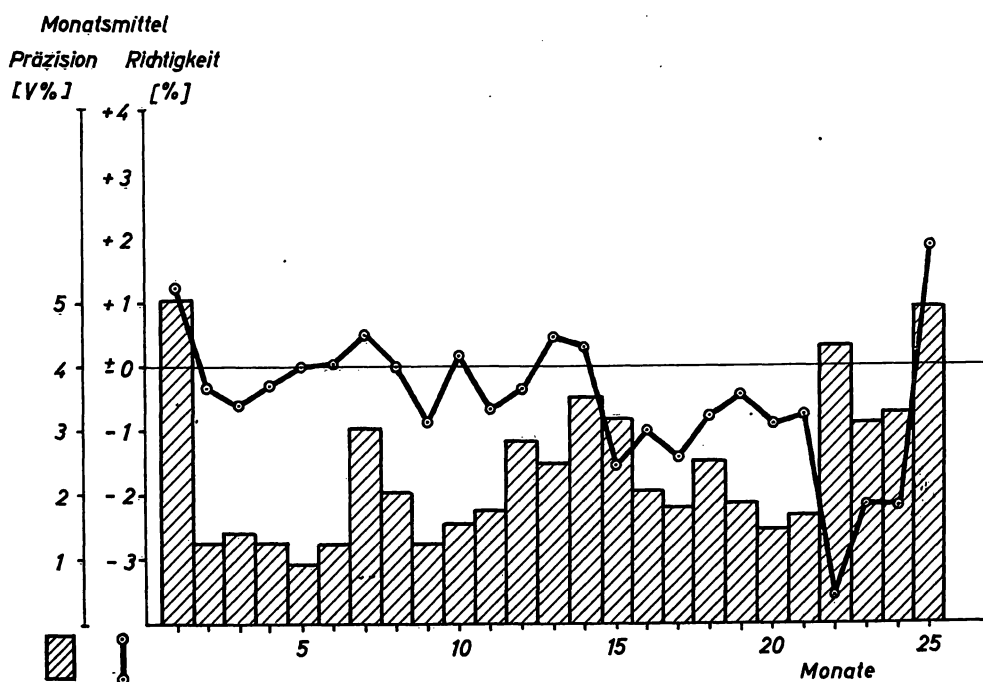


Abb. 5
Langfristige Veränderungen von Präzision und Richtigkeit beim Autoanalyzer:
Glucosebestimmung mit der Ferricyanid-Mikromethode

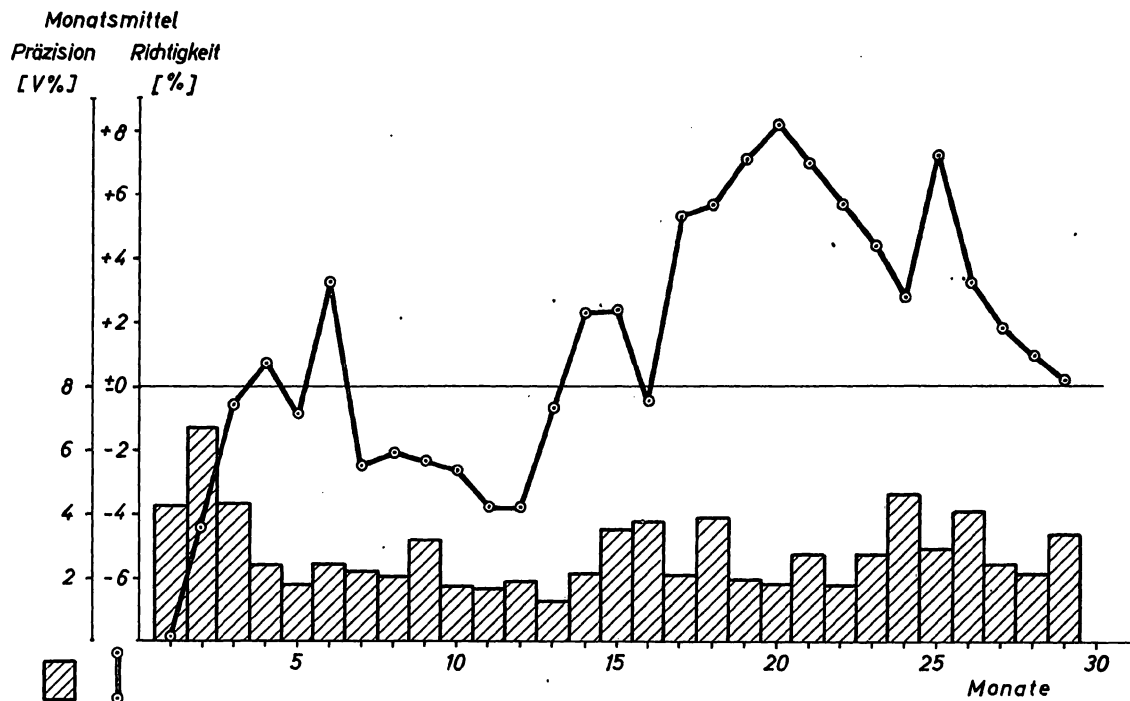


Abb. 6. Langfristige Veränderung der Präzision und Richtigkeit beim Autoanalyzer:
Harnstoff-Bestimmung mit der Diacetylmonoxim-Methode

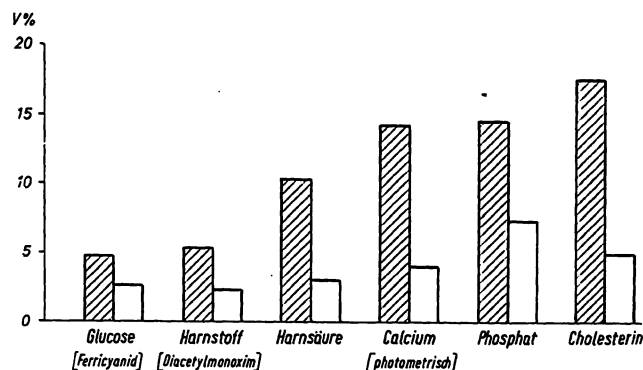


Abb. 7

Streuung unter Vergleichsbedingungen (schraffiert) im Vergleich zur Präzision von Tag zu Tag für verschiedene Autoanalyzer-Methoden (CAP-Survey 1965)

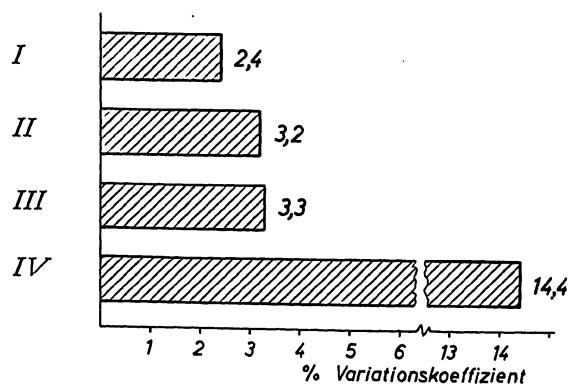


Abb. 8

Präzision unter verschiedenen Versuchsbedingungen am Beispiel der Phosphatbestimmung mit dem Autoanalyzer

- I: aufeinanderfolgende Doppelanalysen
- II: während eines Laufes
- III: von Tag zu Tag
- IV: unter Vergleichsbedingungen (verschiedene Laboratorien)

nommen sind. In Abbildung 8 sind die verschiedenen Streuungen für eine Methode nebeneinander gestellt.

Statistische Qualitätskontrolle bei automatisierten Systemen

Nachdem wir uns am Beispiel eines bestimmten Typs von Analysenautomat eingehender mit der Struktur der auftretenden Fehler befaßt haben, wollen wir nun versuchen, ein geeignetes Kontroll-System aufzubauen. Es erscheint naheliegend, den Automaten zur Kontrolle *Doppelanalysen* ausführen zu lassen. Dieses Verfahren, das GEBELEIN und HEITE (6) 1950 statistisch begründet haben, ist aus verschiedenen Gründen ungeeignet. Zwar fällt der erforderliche Mehraufwand bei automatisch durchgeführten Analysen im Gegensatz zu manuellen Analysen wenig ins Gewicht. Doch sind Doppelanalysen aus fehlertheoretischen Gründen als Kontrolle wenig wirksam. So ist die Präzision unmittelbar aufeinanderfolgender Doppelanalysen beim Autoanalyzer — wie in Abbildung 4 gezeigt wurde — viel günstiger als den tatsächlichen Verhältnissen entspricht. Demnach kommen Doppelanalysen als Kontrolle — man spricht von Totalkontrolle, da jede Probe kontrolliert wird — nicht in Betracht.

So bleibt nur der Weg einer Stichprobenkontrolle auf statistischer Grundlage, die sog. *statistische Qualitätskontrolle*. Ihr liegt folgender Gedanke zugrunde: Jeder Analysenprozeß zeigt eine gewisse meßbare Variation, welche durch unvermeidbare zufällige Fehler hervorgerufen wird. Man bezeichnet dies als das „stabile System zufälliger Ursachen“. Die statistische Qualitätskontrolle versucht, die Variation eines Prozesses innerhalb dieses Systems zu halten. Als Kontrollgröße sind

die Absolutwerte der einzelnen Analysenproben ungeeignet, da sie ja in erster Linie die Variabilität zwischen den Proben widerspiegeln. Geeignete Größen sind jedoch die Fehlerparameter Präzision und Richtigkeit, die wir bereits kennengelernt haben. Statistische Qualitätskontrolle in der analytischen Chemie versucht also, die Methodenparameter, d. h. die Leistungsfähigkeit des Verfahrens, unter Kontrolle zu halten. Geht die Variation dieser Parameter nicht über bestimmte Grenzwerte hinaus, so nimmt man an, daß der Analysenprozeß unter Kontrolle, die einzelnen Analysenresultate innerhalb bekannter Grenzen richtig sind. Für eine derartige Kontrolle werden in bestimmten Abständen Kontrollproben mitanalysiert. Mittels Kontrollproben von konstanter aber nicht notwendig bekannter Konzentration kann die Präzision — also die Variation durch zufällige Fehler — überwacht werden.

Durch eine Kontrollprobe von konstanter und genau bekannter Zusammensetzung kann auch die Richtigkeit — also die Variation durch systematische Fehler — kontrolliert werden. Der statistische Vergleich der Variation, welche an der Stichprobe ermittelt wurde, mit der bekannten Variation des Analysenprozesses wird nach SHEWHART (7) in sehr einfacher Weise graphisch mittels einer Kontrollkarte durchgeführt, wie dies in Abbildung 9 erläutert ist. Abbildung 10 zeigt als Beispiel eine Kontrollkarte für die automatische Glucosebestimmung. Als Kontrollprobe wurde ein handelsübliches flüssiges Kontrollserum benutzt. Werden Doppelanalysen der Kontrollproben untersucht, so kann eine \bar{R} (= Range)-Kontrollkarte zur Überwachung der Präzision eingesetzt

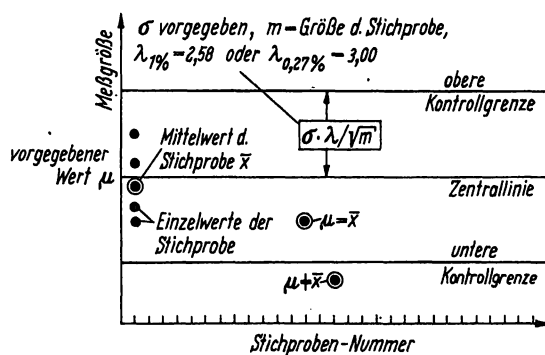


Abb. 9

Konstruktion einer Mittelwertkontrollkarte (aus dieser Z. 5, 41 (1967))

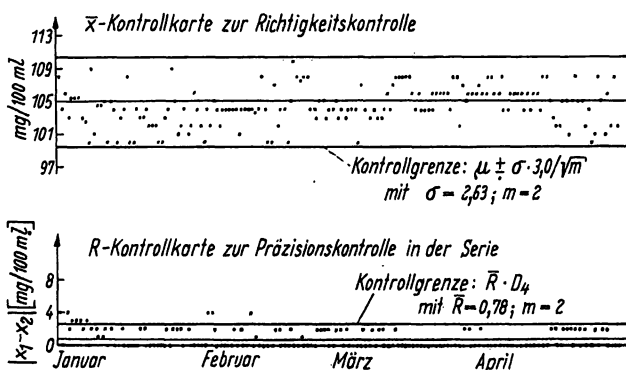


Abb. 10

Kontrollkarte für die automatische Glucosebestimmung mit dem Autoanalyzer (Ferricyanid-Methode). Aus dieser Z. 5, 41 (1967)

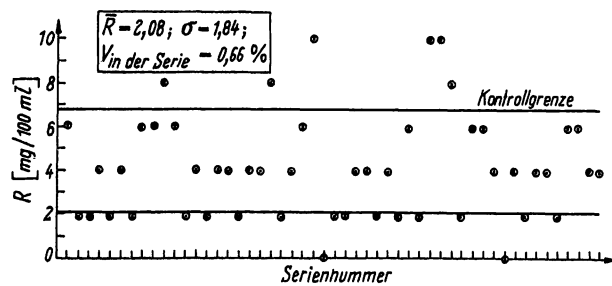


Abb. 11

Range-Kontrollkarte zur Driftkontrolle beim Autoanalyzer. Glucosebestimmung mit der Ferricyanid-Mikromethode

Kontroll-Lösung (280 mg/100 ml) nach 0, 10 und 20 Analysen. R = maximale Abweichung in mg Glucose/100 ml während einer Serie. Aus dieser Z. 5, 41 (1967)

werden (Abb. 13 unten), doch ist dieser Test im Falle des Autoanalyzers nicht sehr wirksam.

Die Besonderheiten der Fehlerstruktur des Autoanalyzers machen zusätzlich zur Präzisions- und Richtigkeitskontrolle weitere spezielle Kontrollen erforderlich. Für andere Analysenautomaten müssen gegebenenfalls andere Kontrollmaßnahmen angewendet werden.

Als typische systematische Fehler des Autoanalyzers waren Drift und Interaction bereits erwähnt worden. Für die *Driftkontrolle* kann in bestimmten Abständen — etwa nach jeder 10. Analysenprobe — die gleiche Kontrollprobe eingesetzt werden. Die maximale Abweichung zwischen den Kontrollwerten innerhalb eines Gerätelaufer läßt sich dann in einfacher Weise durch eine \bar{R} -Kontrollkarte überwachen (Abb. 11).

Auch die *Interaction* kann mit geeignet ausgewählten Proben kontrolliert werden. Wenn Drift und Interaction ein bestimmtes Maß übersteigen, wird es erforderlich, die eigentlichen Analysenwerte entsprechend zu korrigieren. Für eine durch Drift bedingte Abweichung haben THIERS und OGLESBY (5) eine Korrektur der Eichkurve vorgeschlagen. Die Verbindung von automatisierter Analyse mit der elektronischen Datenverarbeitung eröffnet hier jedoch bessere Möglichkeiten. So kann unter Verwendung eines Computers die Interaction-Korrektur nach HJELM (8) in der in Abbildung 12 gezeigten Weise ausgeführt werden.

Bei vielen Analysenautomaten ist die fortlaufende Kontrolle bestimmter Gerätefunktionen sinnvoll. Beim Autoanalyzer ist es beispielsweise von Vorteil, die für die Einstellung der „Reagenz-Basis-Linie“ erforderliche Potentiometerstellung zu notieren. Eine andere wichtige Gerätefunktion ist die Unruhe der Registrierlinie („Noise“), deren Überwachung in Abbildung 13 dargestellt ist.

Die besprochenen Kontrollvorgänge für die Überwachung eines Analysenautomaten vom Typ des Autoanalyzers im Routinebetrieb sind in Abbildung 14 noch einmal zusammengestellt. Ein derartiges Kontrollschema sollte grundsätzlich für jedes automatisierte Laboratorium erarbeitet werden. Erst dann ist die Gewähr gegeben, daß die Analysenresultate im Rahmen der durch den Apparat vorgegebenen Grenzen zuverlässig sind.

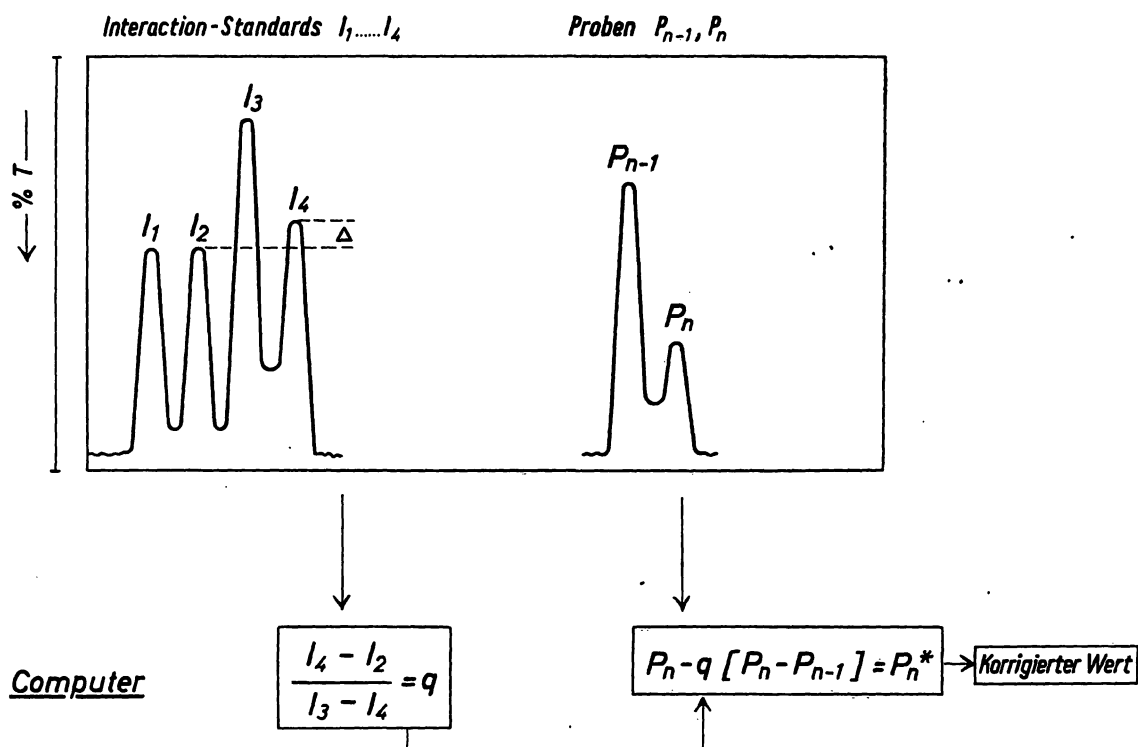


Abb. 12. Korrektur für Interaction bei Autoanalyseranalysen nach HJELM (1968)

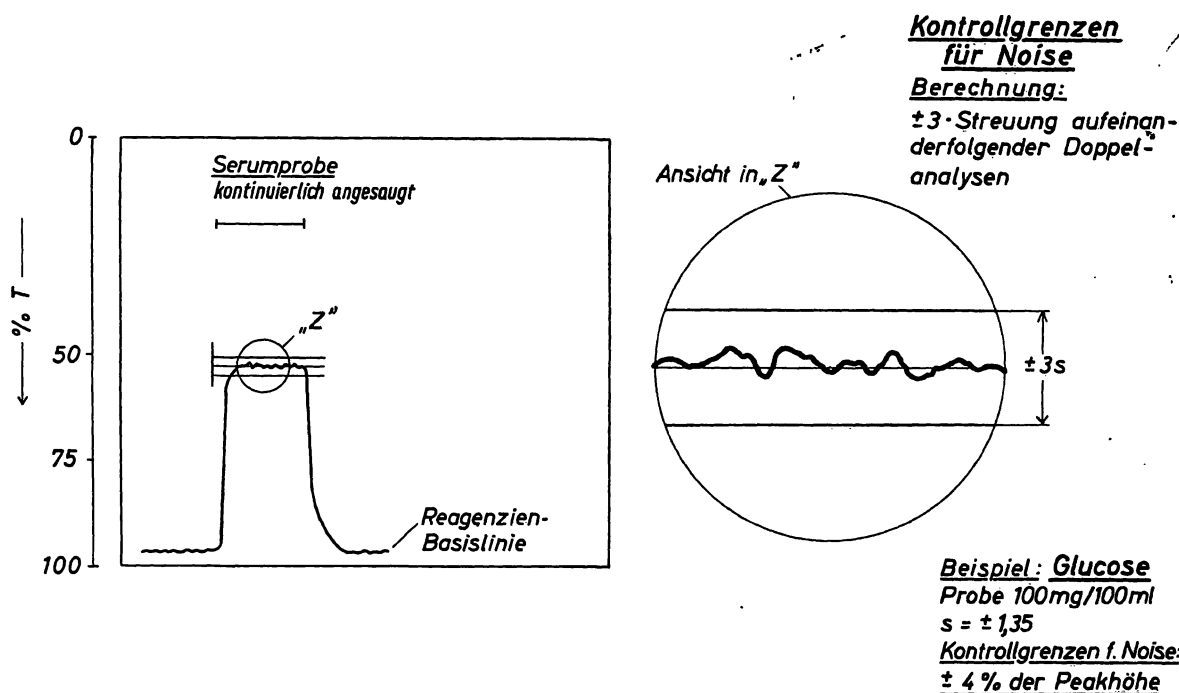


Abb. 13. Noise-Kontrolle beim Autoanalyser

Darüber hinaus liefern Qualitätskontrollparameter wichtige Daten für die vergleichende Beurteilung verschiedener Analysenautomaten. Die Vorzüge eines bestimmten Gerätes sollten nicht allein — wie in Firmenprospekten üblich — an der Zahl ausgeführter Analysen pro Std., an den Kosten o. ä. gemessen werden, sondern es sollten auch die über längere Zeiträume zu beobachtenden Präzisions- und Richtigkeitswerte miteinbezogen werden.

Ich habe mit meinen Ausführungen versucht, an einem konkreten Beispiel Grundlagen und Ausführungen der Qualitätskontrolle im automatisierten klinisch-chemischen Laboratorium aufzuzeigen. Dabei bin ich von den gegenwärtigen Möglichkeiten ausgegangen. Die rasche Entwicklung der Datenverarbeitungstechnik wird sicherlich schon in absehbarer Zeit die Möglichkeit bieten, alle für die Kontrolle notwendigen Rechnungen usw. vom

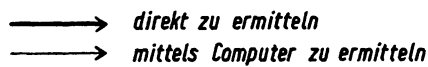
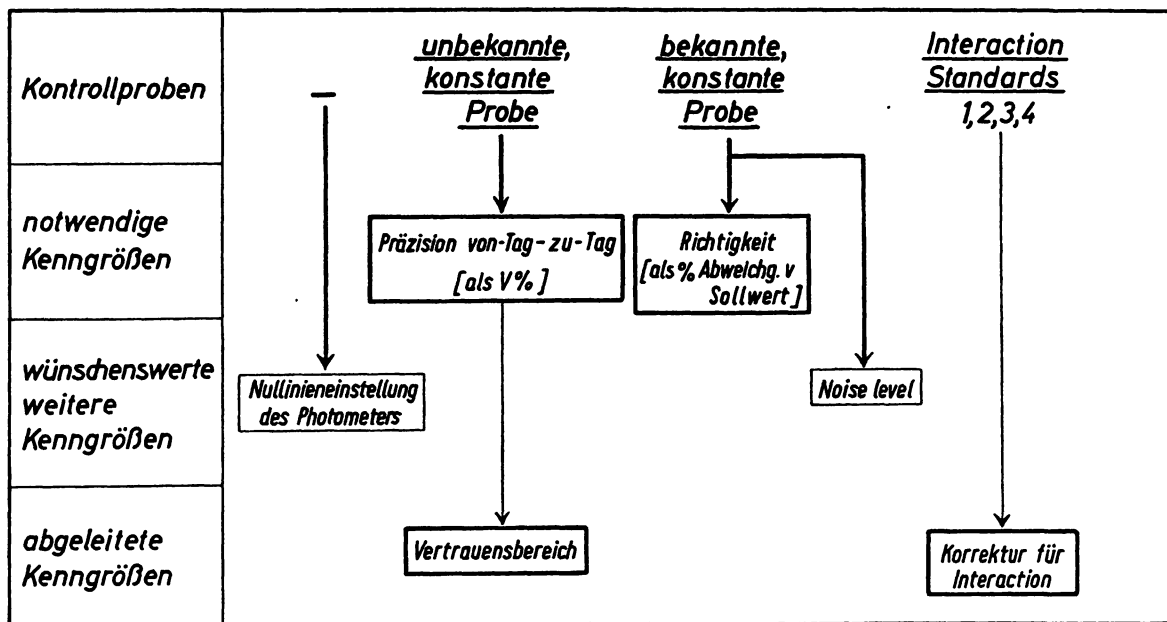


Abb. 14. Kenngrößen für die Kontrolle kontinuierlich arbeitender Analysenautomaten

Computer durchführen zu lassen. Die nächste Entwicklungsstufe könnte dann die automatische Selbststeuerung des gesamten Analysenprozesses auf Grund von Kontrollanalysen sein. Hierfür ist allerdings noch

sehr viel Vorarbeit zu leisten. Erst wenn dieses Ziel erreicht sein wird, können wir unsere Analysengeräte im Sinne der Kybernetik als echte Automaten ansehen.

Literatur

1. CLANCEY, V. J., Nature London 159, 339 (1947). — 2. DOERFFEL, K., Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962). — 3. RICHTERICH, R. und J. P. COLOMBO, Klin. Wschr. 40, 529 (1962). — 4. BÜTTNER, H., diese Z. 5, 41 (1967). — 5. THIERS, R. E. und K. M. OGLESBY, Clin. Chem. New York 10, 246 (1964). — 6. GEBELEIN, H. und H.-J. HEITE, Ärztl. Forsch. Würzburg 4, I/291 (1950). — 7. SHEWHART, W. A., Economic control of quality of manufactured product, 9th printing, Van Nostrand, Princeton (1932). — 8. HJELM, M., Z. analyt. Chem. 243 (1968), im Druck.

Doz. Dr. Dr. H. Büttner
23 Kiel
Schittenhelmstr. 12

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
7. Jg., S. 95, Januar 1969

Datenverarbeitung im klinischen Laboratorium^{1,2)}

The treatment of the data in the clinical laboratory

Von R. RICHTERICH

Chemisches Zentrallabor des Inselspitals Bern

¹⁾ Vortrag anlässlich der ILMAC, 11. September 1968, Basel.

²⁾ Als erste Mitteilung aus einer Reihe von Studien über „Datenverarbeitung im klinischen Laboratorium“ veröffentlicht von R. RICHTERICH und H. EHRENGRUBER in Naturwissenschaften 55, 368 (1968).